

CONTRIBUTO ALLA CONOSCENZA DELLA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE CRONICA NEL BULLDOG INGLESE

KNOWLEDGE UPDATE ON CHRONIC INTESTINAL PSEUDO-OBSTRUCTION IN ENGLISH BULLDOG: A CASE REPORT

Gualtieri M.; Olivero D.*

Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie, Sezione di Clinica Chirurgica, Università degli Studi di Milano

*Medico Veterinario libero professionista, Laboratorio di Analisi Veterinarie B.S.A – Milano

Parole chiave: malattie gastrointestinali, intestino, pseudo-ostruzione intestinale cronica

Key words: gastrointestinal diseases, intestine, intestinal chronic pseudo-obstruction

SUMMARY

A two-year-old neutered female English bulldog was presented with, vomiting, diarrhoea and abdominal distension. Haemograms, blood chemical profiles, and results of fecal examinations and urinalyses were normal. Abdominal radiographs and ultrasound revealed an obstructive pattern but no physical obstruction was evident at laparotomy. The duodenal-jejunum anastomosis was performed. Treatment was successful and the dog is alive and disease free. The diagnosis of chronic intestinal pseudo-obstruction (myopathic form) was made based on histopathological changes in intestinal specimen mainly due to the hypertrophy of the muscular layer and lack of α -actinin.

INTRODUZIONE

La pseudo-ostruzione intestinale cronica è una rara sindrome clinica, ben conosciuta nella specie umana, causata da una inefficace propulsione intestinale e caratterizzata da sintomi e segni di ostruzione intestinale in assenza di una lesione occludente il lume. In letteratura veterinaria sono segnalati solo sette casi nel cane, due nel gatto e uno nel cavallo. In medicina umana si riconoscono due forme: una forma acuta (idiopatica e secondaria) e una forma cronica (primitiva e secondaria). La **forma cronica primitiva** coinvolge più frequentemente il piccolo intestino e/o il colon. Può colpire primariamente l'intestino (f. idiopatica) o essere espressione di un problema sistemico. Sintomi tipici sono distensione addominale, dolore, vomito. Generalmente vi è alternanza di diarrea e stipsi. La diarrea è secondaria alla crescita abnorme di batteri per la stasi. Frequentemente si osserva perdita di peso, raramente si verifica perforazione intestinale.

Sono state riconosciute 4 categorie principali di questa forma:

- **forma miopatica.** Questa forma può coinvolgere anche altri organi quali la vescica e il tratto biliare. Sono descritti rari casi di anomalie di actina e desmina. In quest'ultima miopatia si è osservato anche coinvolgimento dell'apparato cardiaco. Rari casi evidenziano una leiomiomatosi ricca di linfociti T di probabile origine autoimmune.
- **forma neuropatica.** Questo gruppo include pazienti con anomalie intrinseche ed estrinseche del plesso neuronale. Diversi meccanismi patogenetici sono coinvolti inclusi disturbi nel metabolismo del calcio, disfunzioni mitocondriali, danni da radicali liberi. Alcuni casi rivelano degenerazioni neuronali su base infiammatoria suggerendo quindi una causa autoimmune o infettiva.
- **anomalie delle cellule di Cajal-Retzius (ICC).** Recenti studi hanno evidenziato il ruolo delle cellule ICC nella motilità intestinale e il loro ruolo putativo di pacemaker dell'intestino. Studi effettuati su animali da laboratorio privi di ICC hanno mostrato grave stipsi e

sintomatologia suggestiva di P.O. Inoltre il blocco dei recettori c-kit determinava gravi disturbi della motilità intestinale. Recentemente si sono osservati casi di P.O. intestinale con totale perdita delle cellule c-Kit positive.

- **anomalie dei peptidi neurormonali.** Questo gruppo include casi di neuroblastoma, e ganglioneuroblastoma associati a P.O. intestinale cronica. L'escissione chirurgica del tumore risolve la P.O.

La **forma cronica secondaria** è stata osservata in pazienti umani con sclerodermia o sclerosi progressiva sistemica con coinvolgimento significativo dell'intestino. Clinicamente predomina il coinvolgimento esofageo. Nella sclerodermia, gli strati muscolari circolari superiori tendono ad essere completamente sostituiti da fibre collagene a differenza della miopatia viscerale dove c'è solo lieve fibrosi interstiziale.

Il caso a noi riferito riguarda un cane di razza Bulldog inglese, femmina sterilizzata, di 2 anni, che presentava da circa un anno sintomi vomito cronico (2-3 episodi giornalieri che si risolvevano con trattamento sintomatico) che nell'ultimo mese si presentava a getto e di tipo stercoraceo (3-4 episodi DIE), con feci molli/diarroiche e distensione addominale. Alla palpazione addominale si apprezzava la presenza di una massa duro-elastica del Ø di circa 5 cm. nella regione addominale craniale. Il profilo ematologico era nella norma, mentre il quadro radiografico dell'addome era fortemente suggestivo di ostruzione intestinale. L'esame ecografico transaddominale denunciava ispessimento localizzato, normostratificato, della parete del piccolo intestino e linfadenomegalia meseraica. Fu allora eseguita una laparotomia esplorativa che evidenziò un tratto digiunale della lunghezza di 40 cm. in preda ad un grave fenomeno spastico con attiva peristalsi *spiroide* che faceva avvolgere su se stesso il tratto interessato. L'ansa duodenale a monte appariva fortemente ectasica e ripiena di materiale liquido. Fu allora eseguito un massaggio dell'ansa contratta e di quella ectasica (previa evacuazione del contenuto) nel tentativo di ripristinare la normale peristalsi e poi prescritta una terapia postoperatoria con amoxicillina-acido clavulanico (500 mg, BID, OS, per 10 gg), ranitidina (75 mg, BID, OS, per 10 gg), domperidone (10 mg. BID, OS, per 20 gg). Nel periodo postoperatorio si ebbe remissione della sintomatologia per circa 15 gg. dopo i quali si ebbe la graduale ricomparsa di feci molli e distensione addominale postprandiale nell'arco di 5 mesi. Furono allora eseguiti test per TLI, Vit. B12 (nella norma), folati: 0.50 µg/ml. Anche l'es. radiografico e ecografico ripetevano i quadri precedenti e fu allora ipotizzata la diagnosi di pseudo-ostruzione intestinale cronica. In accordo con il proprietario del soggetto, nonostante i poco incoraggianti risultati evinti dalla letteratura, un mese dopo si optò per l'enterectomia del tratto interessato seguita da anastomosi termino-terminale duodeno-digiunale. Fu poi instaurata una terapia postoperatoria come la precedente, ma sostituendo domperidone con cisapride (10 mg, BID, OS, per 10gg). L'esame istopatologico confermò la diagnosi ascrivendo la forma in oggetto a **pseudoostruzione intestinale cronica**. Si evidenziava infatti una ipertrofia irregolare della muscularis mucosae con diffuse aree fibrotiche. La sottomucosa appariva ispessita e fibrosclerotica. Gli strati circolari e longitudinali della tonaca muscolare propria presentavano grave ipertrofia con presenza di fibre ipertrofiche irregolari per forma e dimensioni. Soprattutto a livello dello strato circolare, le miofibrille presentavano gravi vacuolizzazioni citoplasmatiche, con nuclei aumentati di volume, disposti in posizione paracentrale con aspetto vescicoloso e due o più nucleoli evidenti. Alcune fibre ipertrofiche presentavano aspetti di precoce ed incompleta separazione con formazione di gruppi di fibre cosiddette a "spicchio di arancia". Sottili fibre connettivali fibrose tendevano a separare la fibre stesse (tricromica di Masson positiva). I gangli del plesso mienterico di Auerbach presentavano riduzione delle cellule ganglionari con degenerazione vacuolare del citoplasma di alcune di queste, mentre altre cellule mostravano un nucleo decisamente aumentato di volume di con nucleolo centrale prominente. La degenerazione dei neuroni, lasciava all'interno dei gangli ampi spazi vuoti dando l'impressione di spongiosi focale. Altri gangli

apparivano invece come “atrofizzati” e “compressi” dalla muscolatura ipertrofica. La lamina propria della mucosa appariva edematosa ed iperemica con un modesto infiltrato infiammatorio linfoplasmacellulare associato ad un’elevata percentuale di istiociti. Sono state eseguite colorazioni immunoistochimiche specifiche quali alfa-actina e desmina per la porzione muscolare; S100 per le cellule ganglionari, C-Kit per le cellule di Cajal-Retzius. A seguito di tali tipizzazioni anticorpali si evidenziava una grave carenza di alfa-actina nello strato longitudinale della muscolare propria, mentre la desmina appariva normalmente rappresentata. Le cellule di Cajal-Retzius erano presenti e normalmente distribuite fra la sottomucosa e la muscolare. La colorazione S100 confermava la ridotta distribuzione delle cellule neuronali

DISCUSSIONE

Il soggetto, a 7 mesi dall’intervento chirurgico, non ha mostrato segni di recidiva. Le visite cliniche e i radiogrammi addominali eseguiti mensilmente hanno dato sempre esito negativo per recidiva. Necessario però il mantenimento con amoxicillina-acido clavulanico (500 mg BID, OS) e cisapride (10 mg BID, OS) pena la ricomparsa di distensione addominale postprandiale e di feci molli senza tuttavia riprodurre il quadro iniziale. Nel corso dei 7 mesi dall’intervento sono stati sperimentati differenti procinetici (metoclopramide, clobopride, domperidone, ranitidina, trimebutina, cisapride) ma con esito negativo fatta eccezione per cisapride (non più in commercio in Italia). Il soggetto da noi trattato ha un tempo di sopravvivenza (7 mesi) e una ottima qualità di vita (in contrasto a quanto citato in bibliografia per la specie canina: TS max 5 mesi). Di particolare interesse la presenza nella lamina propria del tratto asportato di un’elevata percentuale di istiociti, non presenti in questa sede anche a seguito di flogosi severa, la grave carenza di alfa-actina nello strato di muscolatura longitudinale le degenerazioni dei gangli neuronali del plesso mienterico. Nella lamina propria dell’intestino si ritrovano normalmente istiociti diffusi e isolati che solo raramente tendono a formare aggregati nodulari o polipoidi. Sono evidenti maggiormente nel retto o nei polipi del colon-retto. Istologicamente questi istiociti schiumosi contengono vacuoli citoplasmatici e sono localizzati nella parte superficiale della lamina propria. Nella maggior parte dei casi gli istiociti intestinali sono mucifagi che contengono mucine neutre e mucine acide, a volte sialomucine e si ritrovano a seguito di patologie croniche infiammatorie o nelle forme infettive. Sono associati generalmente a moderata fibrosi della lamina propria, lieve atrofia delle cripte e moderata flogosi cronica; questo suggerisce che questi istiociti siano il residuo di patologie infiammatorie pregresse. La carenza di alfa-actina a livello di tonaca muscolare potrebbe secondo noi essere responsabile della dismotilità intestinale anche se è necessario considerare la degenerazione e la riduzione numerica delle cellule neuronali. Non essendoci infiltrato infiammatorio rimane non chiara l’eziopatogenesi del danno neuronale: nell’uomo e negli animali sono descritte patologie che conducono ad un progressivo e multisistemico disordine neurodegenerativo. La disautonomia ad esempio, prevede istologicamente una diminuzione delle cellule ganglionari senza risposta infiammatoria ed interessa numerosi organi quali l’esofago, la vescica urinaria, gli occhi ed il cuore; nel nostro caso invece, si ha una lesione estremamente localizzata senza coinvolgimento di altri organi. L’ipoganglionosi congenita intestinale è stata riportata in un cucciolo di cane, ma era accompagnata da un grave infiltrato linfoplasmacellulare con iperplasia. Nel nostro caso l’infiltrato infiammatorio era presente in misura moderata solo a livello di mucosa. La contrazione del muscolo liscio inizia con l’aumento della concentrazione di ioni Calcio⁺⁺ intracitoplasmatica, mediante canali regolati da neurotrasmettori o da ormoni come anche dal potenziale di membrana. Gli ioni calcio si complessano con la calmodulina (proteina calcio-legante) che si lega alle chinasi presenti sulla catena leggera della miosina dando luogo a ponti trasversi di actina e miosina. La contrazione è anche regolata tramite AMP ciclico, i cui

livelli dipendono, tra l'altro, dall'azione di alcuni ormoni (ormoni sessuali). Quindi è possibile ipotizzare carenze di Ca^{++} o carenze congenite di alfa-actina come eziopatogenesi della P.O. in questo soggetto. Inoltre presenta una stenosi valvolare congenita a carico della polmonare che potrebbe essere concomitante alla forma miopatia cronica, analogamente a quanto avviene nell'uomo dove però si associa una carenza di desmina.

BIBLIOGRAFIA

1. Dvir E, Leisewitz AL, Van der Lugt JJ. Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in an English bulldog. *J Small Anim Pract.* 2001 May;42(5):243-7.
2. Lamb WA, France MP. Chronic intestinal pseudo-obstruction in a dog. *Aust Vet J.* 1994 Mar;71(3):84-6.
3. Eastwood JM, McInnes EF, White RN, Elwood CM, Stock G. Caecal impaction and chronic intestinal pseudo-obstruction in a dog. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2005 Feb;52(1):43-4.
4. Moore R, Carpenter J. Intestinal sclerosis with pseudo-obstruction in three dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1984 Apr 1;184(7):830-3.
5. Johnson CS, Fales-Williams AJ, Reimer SB, Lotsikas PJ, Haynes JS. Fibrosing gastrointestinal leiomyositis as a cause of chronic intestinal pseudo-obstruction in an 8-month-old dog. *Vet Pathol.* 2007 Jan;44(1):106-9.
6. Thilagar S, Vinita WP, Heng HG, Aisah S, Khairani-Bejo S. What is your diagnosis? Small intestinal and colonic obstruction; emphysematous pyometra. *J Small Anim Pract.* 2006 Nov;47(11):687-8. No abstract available.
7. Burns GA, Karcher LF, Cummings JF. Equine myenteric ganglionitis: a case of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Cornell Vet.* 1990 Jan;80(1):53-63.
8. Harvey AM, Hall EJ, Day MJ, Moore AH, Battersby IA, Tasker S. Chronic intestinal pseudo-obstruction in a cat caused by visceral myopathy. *J Vet Intern Med.* 2005 Jan-Feb;19(1):111-4.
9. Vergine M, Pozzo S, Pogliani E, Rondena M, Roccabianca P, Bertazzolo W. Common bile duct obstruction due to a duodenal gastrinoma in a dog. *Vet J.* 2005 Jul;170(1):141-3.
10. Arrick RH, Kleine LJ. Intestinal pseudoobstruction in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1978 May 15;172(10):1201-5.
11. Shealy PM, Henderson RA. Canine intestinal volvulus. A report of nine new cases. *Vet Surg.* 1992 Jan-Feb;21(1):15-9.